UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935 N° 37

Contribution à l'Étude

DE

L'Oxalémie chez l'Homme

ET CHEZ QUELQUES ANIMAUX

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1935

PAR

ANDRÉ MONTARIOL

Membres du Jury

MM. MOOG ..... *Président*
MAURIN .....
BRUSTIER ..... *Assesseurs*
BUGNARD .....
DELAS ..... *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES
—
1935

Contribution à l'Etude

de

L'Oxalémie chez l'Homme

et chez quelques animaux

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935 N° 37

Contribution à l'Étude

DE

L'Oxalémie chez l'Homme

ET CHEZ QUELQUES ANIMAUX

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1935

PAR

ANDRÉ MONTARIOL

Membres du Jury	MM. MOOG.....	*Président*
	MAURIN.....	*Assesseurs*
	BRUSTIER.....	
	BUGNARD.....	
	DELAS.....	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES
—
1935

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN..... BARDIER.

ASSESSEUR..... DAMBRIN.

DOYEN HONORAIRE. MM. ABELOUS.

PROFESSEURS HONORAIRES. MM. MOSSE. SAINT-ANGE. BRAEMER. BEZY. MARIE. MOREL. TAPIE. AUDEBERT.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. VALLOIS
Histologie et Embryologie	ARGAUD.
Anatomie pathologique	TAPIE (J.)
Pathologie générale et expérimentale	BARDIER.
Bactériologie	RISPAL.
Pathologie interne	SERR.
Thérapeutique	Mlle CONDAT.
Hygiène et médecine préventive	LAFFORGUE.
Médecine légale	SOREL (E.)
Clinique médicale	DALOUS, LAPORTE.
Clinique chirurgicale et gynecologique	MERIEL.
Clinique chirurgicale	DAMBRIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	CAUBET.
Clinique médicale infantile et puériculture	BAYLAC.
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER.
Clinique ophtalmologique	GORSE.
Physique biologique et médicale	ESCANDE.
Chimie et Toxicologie	MOOG.
Pharmacie	RIBAUT.
Hydrologie	ROQUES.
Clinique des voies urinaires	N.
Oto-rhino-laryngologie	ESCAT.
Botanique et matière médicale	MAURIN.
Clinique obstétricale	GARIPUY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie topographique	MM. DIEULAFÉ.
Physiologie	SOULA.
Chimie	VALDIGUIÉ.
Chirurgie	DUCUING.
Anatomie	MIGINIAC.
Histoire naturelle pharmaceutique	CLERMONT. MARTIN-SANS.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY.
Obstétrique	ESTIENNY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ.
Pharmacologie	SOULA.
Chimie minérale	VALDIGUIÉ.
Cryptogamie	MARTIN-SANS.
Zoologie	VALLOIS.
Stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	BUGNARD.
Chimie organique	BRUSTIER.
Dermatologie et syphiligraphie	CHATELLIER.
Législation pharmaceutique	MAURIN
Botanique	MARTIN-SANS.
Parasitologieet Microbiologie	DELAS.
Physiologie	BOUISSET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM. CALVET.
Médecine	SENDRAIL. SOREL R.
Chirurgie	MOREL L.
Pharmacie	LEFEBVRE. BOULARAN.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	FLORENCE.
Physique médicale	BRUSTIER.
Secrélaire de la Faculté	BUGNARD. RENARD.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891).

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES GRANDS-MÈRES

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOOG

Professeur de Chimie et de Toxicologie,

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MON JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIN

Professeur de Matière Médicale et de Botanique,
Chargé du Cours de Législation Pharmaceutique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUSTIER

Chargé des Cours de Chimie Organique et de Toxicologie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BUGNARD

Chargé du Cours de Physique Pharmaceutique.

MONSIEUR LE DOCTEUR DELAS

Chargé du Cours de Microbiologie.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE TOULOUSE

AVANT-PROPOS

A l'occasion de notre thèse, il nous est un agréable devoir à remplir, celui de remercier particulièrement :

M. le Professeur Mooc qui a toujours été pour nous un maître bienveillant et nous a fait le très grand honneur d'accepter de présider notre thèse. Nous le prions de trouver ici l'hommage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

M. le Professeur Maurin nous a inspiré notre travail et ne saurait être remercié ici de tout ce que nous lui devons; qu'il nous permette seulement de lui adresser l'expression de notre respectueux et sincère attachement.

M. le Professeur Brustier nous a accueilli avec son affabilité coutumière, dans son laboratoire où il nous a fait bénéficier à chaque instant, de ses conseils et de son expérience. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueux dévouement.

M. le Docteur Colombiès, chef de laboratoire de Chimie biologique au Centre Anticancéreux de Toulouse, a

grandement facilité notre tâche; il nous a procuré, avec une extrême amabilité, des matériaux et des renseignements cliniques qui nous étaient nécessaires. Nous lui exprimons notre reconnaissance et le prions de recevoir nos plus sincères remerciements.

Nous remercions également MM. les Docteurs R. Aloy et P. Valdiguié, assistants à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, pour l'aide précieuse qu'ils nous ont aimablement apportée au cours de notre travail.

INTRODUCTION

L'acide oxalique très répandu dans le règne végétal, existe aussi dans divers liquides de l'organisme de l'homme et des animaux. On le trouve notamment dans l'urine, dans le sang et Rodillon [7] signale sa présence dans le liquide céphalo-rachidien.

En 1787 Brugnatelli découvre le sel de chaux de cet acide dans les calculs vésicaux et dans l'urine, mais ne lui donne pas son nom exact, Foucroy et Vauquelin le décèlent à nouveau dans l'urine. En 1842 Golding Bird décrit une affection nouvelle : l'oxalurie. En 1903 Albahary lui consacre sa thèse : « Origine de l'acide oxalique dans l'organisme. » Enfin, le premier, Lœper parle d'oxalémie dans son Rapport au Congrès français de médecine (1912). L'année d'après Sarvonat donne une première méthode de dosage de l'acide oxalique dans le sang. Par la suite apparaissent d'autres techniques : celle de Khouri (1926), de Ch.-O. Guillaumin (1927), de Douris et Beck (1932), de Maugeri (1932) et de Tonnet (1933).

Chacun de ces auteurs indique comme taux normal d'oxalémie des chiffres très différents. C'est ce qui nous a amené à reprendre l'étude de ces différentes méthodes.

Dans la première partie de notre travail nous exposerons donc les techniques de dosage connues à ce jour, en insistant sur la méthode que nous avons adoptée et en donnant les raisons de notre choix.

Dans la deuxième partie nous donnerons les résultats analytiques qui nous ont permis d'essayer d'établir d'abord, le taux normal de l'acide oxalique dans le sang de l'homme et de certains animaux, ainsi que ses variations sous l'influence du régime alimentaire.

Nous étudierons ensuite l'oxalémie dans quelques cas pathologiques, en particulier chez les cancéreux. Enfin nous décrirons les variations simultanées de l'oxalémie et de la calcémie, terminant par une étude succincte de la toxicité de l'acide oxalique.

PREMIÈRE PARTIE

Différentes Méthodes de dosage de l'acide oxalique dans le sang

A) MÉTHODE DE MOREL ET SARVONAT

Cette méthode est exposée dans la thèse de Servonat [1]. Le sang laqué par addition d'eau acidulée par l'acide sulfurique, est ensuite déféqué par un réactif phosphotungstique.

Le filtrat alcalinisé par l'ammoniaque est additionné d'une solution de chlorure de calcium; on ajoute ensuite un peu d'acide acétique. Il se forme un précipité d'oxalate de calcium que l'on recueille par centrifugation après vingt-quatre heures de repos. L'oxalate de calcium est ensuite décomposé par la chaleur et l'acide sulfurique suivant l'équation :

$$COOH — COOH = CO^2 + CO + H^2O$$

On titre pondéralement en faisant passer les gaz dégagés sur de l'anhydride iodique et en recueillant sur du cuivre réduit l'iode mis en liberté par l'oxyde de carbone.

De l'augmentation de poids du tube à cuivre on déduit la quantité d'acide oxalique contenu dans la prise d'essai.

B) MÉTHODE DE KHOURI

En 1926 J. Khouri [2] fait connaître un procédé dont le principe repose sur l'insolubilité de l'oxalate d'urée.

Le sérum est désalbuminé par l'acide trichloro-acétique à 20 %. Le liquide déféqué est additionné d'extrait de Saturne du Codex jusqu'à précipitation complète. Le précipité est traité par l'acide sulfurique à 10 % et on épuise le tout par deux volumes d'éther. Après évaporation on ajoute un excès d'une solution alcoolique d'urée à 1 %; on évapore à nouveau et on dissout le résidu dans quelques centimètres cubes d'eau distillée; on obtient ainsi une solution aqueuse dans laquelle on dose l'urée résiduelle par l'hypobromite dans un uréomètre de précision. De la quantité d'urée retrouvée on déduit le poids d'oxalate d'urée formé et par suite l'acide oxalique contenu dans la prise d'essai.

C) MÉTHODE DE GUILLAUMIN [3]

Après avoir critiqué la méthode précédente, Guillaumin fit paraître en 1927 une nouvelle technique. La défécation du sérum se fait par l'acide trichloroacétique à 20 % additionné d'une goutte d'alcool octylique. La précipitation de l'acide oxalique à l'état d'oxalate de calcium est effectuée par addition de chlorure de calcium à 40 %; cette précipitation se fait à un pH voisin de 5, correspondant à une coloration vieux rose du rouge de méthyle. Le précipité d'oxalate de calcium est attaqué par l'acide sul-

furique environ normal. On titre enfin au $Mn\ O^4K\ \frac{N}{100}$ et à chaud, l'acide oxalique mis en liberté.

Pour rendre sa méthode plus sensible et plus exacte, Guillaumin préconise de faire deux dosages l'un sur le sang à examiner, l'autre sur un témoin de sérum artificiel; les deux essais étant additionnés d'une même quantité d'acide oxalique, sont amenés au même volume et soumis aux mêmes traitements. La différence entre les deux essais donne le résultat exact.

D) MÉTHODE DE DOURIS ET BECK

Cette méthode date de 1932. Pour la désalbumination du sang, Douris [4] et Beck ajoutent à l'acide trichloroacétique un peu d'acide chlorhydrique pour permettre l'extraction de l'acide oxalique sous forme insoluble. La précipitation est ensuite réalisée par l'addition d'acétate de calcium après alcalinisation du milieu par adjonction d'ammoniaque jusqu'à odeur persistante. Afin d'être purifié le précipité est dissous dans l'acide chlorhydrique pur. On ajoute ensuite à cette solution chlorhydrique une solution saturée d'acétate d'ammoniaque : on obtient ainsi un précipité qui est recueilli par centrifugation et lavé à deux reprises avec de l'eau distillée. Enfin on titre à chaud par du $MnO^4K\ \frac{N}{100}$

E) MÉTHODE DE TONNET

Cette méthode a paru, en 1933, dans un numéro de la revue « Nutrition » [5]. En voici la technique :

Défécation. — Dans un ballon jaugé de 50 cc. introduire 25 cc. de sérum, puis 20 cc. d'acide trichloroacétique au 1/5e et 10 gouttes d'acide chlorhydrique au 1/10e.

Le ballon est mis au bain-marie bouillant pendant 5 minutes au moins. Laisser complètement refroidir et ajouter de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge. Filtrer.

Précipitation. — Prendre deux tubes à centrifuger de gros calibre et à fond rond, d'une contenance d'environ 45 cc. et de poids à peu près égal. Dans le tube 1 mettre 30 cc. de filtrat correspondant à 15 cc. de sérum. Ajouter un centimètre cube d'une solution titrée à 1 ‰ d'acide oxalique, soit un milligramme. Dans le tube II mettre 15 cc. de sérum artificiel de la formule suivante, donnée par Guillaumin.

Chlorure de sodium	8,50
Sulfate de potassium	0,46
Sulfate de magnésium	0,25
Phosphate acide de sodium	0,15
Eau distillée, q.s.p	1.000 cc.

Ajouter dans le tube 10 cc. d'acide trichloroacétique au 1/5e, puis un milligramme d'acide oxalique pur, et enfin, 5 cc. d'eau distillée.

Dans chacun des deux tubes I et II, on mettra :

Une goutte de rouge de méthyle à 2 % ;

Un centimètre cube de chlorure de calcium à 10 %;

De l'ammoniaque goutte à goutte, puis de l'acide acétique au 1/10e jusqu'à coloration rose vineux, de façon à avoir une concentration en ions H de pH 5 environ.

Laisser reposer 12 heures pour complète précipitation de l'oxalate de calcium. Centrifuger les 2 tubes. Décanter les liquides. Laver les précipités avec 10 cc. d'eau distillée. Centrifuger à nouveau et décanter. Mettre dans chaque tube 5 cc. d'acide sulfurique au 1/5e pour dissoudre l'oxalate de calcium et libérer l'acide oxalique.

Préparer un tube III contenant seulement 5 cc. d'acide sulfurique au 1/5e. Dans les tubes I, II, III ajouter 5 cc. très exactement mesurés d'une solution centi-normale de permanganate de potasse. Laisser en contact à froid pendant 15 minutes au moins, en agitant de temps à autre. Dans chacun des trois tubes, introduire 5 cc. d'une solution de sulfate ferreux ammoniacal de la formule suivante :

Sulfate ferreux ammoniacal.....	5 gr.
Acide sulfurique.....	20 cc.
Eau distillée, q.s.p.....	1.000 cc.

Les liqueurs se décolorent dans les trois tubes. Au moyen d'une micro-burette, laisser tomber goutte à goutte dans chaque tube du permanganate centi-normal jusqu'à légère coloration rose.

Noter le nombre de centimètres cubes nécessaires que nous désignerons par N1, N2, N3. Le tube I contient l'acide oxalique du sang plus un milligramme ajouté, le tube II contient seulement le milligramme ajouté, le tube III enfin, ne contient pas d'acide oxalique, mais seu-

lement le mélange de 5 cc. de sulfate ferreux et 5 cc. de solution centi-normale de permanganate en présence d'acide sulfurique. La différence entre le tube I et le tube II donne la quantité exacte d'acide oxalique contenue dans 15 cc. de sérum, correction faite de la perte par solubilité de l'oxalate de calcium. La différence entre le tube II et le tube III donnerait le chiffre de cette perte par solubilité, le tube III tient lieu de correcteur. Le nombre N3 devra donc être retranché respectivement des nombres N1 et N2 avant de faire la différence entre le tube I et le tube II. La différence (N1 - N3) — (N2 - N3) multipliée par 0.00063 donne l'acide oxalique contenu dans 15 cc. de sérum.

Cette méthode marque un progrès sur les précédentes. L'auteur lui-même « espère avoir évité les causes d'erreur, autant que possible : 1° Par une défécation du sérum à chaud et en présence d'un acide fort pour n'avoir aucune perte par absorption; 2° En tenant compte de la faible solubilité de l'oxalate de calcium par une correction; 3° Enfin en dosant l'acide oxalique par le permanganate à froid, en présence d'une solution de sulfate de fer, pour éviter l'action des impuretés organiques ».

Nous avons essayé cette méthode, nous avons effectué des dosages avec des solutions d'acide oxalique de titre connu. A côté de résultats satisfaisants nous en avons obtenu d'autres comportant des erreurs allant jusqu'à un dixième. Nous avons pris une dizaine de sérums de bœufs dont nous pouvions obtenir une grande quantité. Sur chaque sérum nous avons fait quatre dosages simultanés; entre les divers résultats nous avons eu des écarts variant

de 6 à 10 %. Nous nous sommes préoccupés de l'origine de ces erreurs : il nous paraît que le pH du milieu joue un rôle important dans la précipitation de l'oxalate de chaux. Tonnet recommande d'opérer dans un milieu de pH voisin de 5 correspondant à une coloration « rose vineux » du rouge de méthyle.

Au cours de nos essais, nous avons eu de grosses difficultés à obtenir cette coloration rose-vineux et à réaliser l'égalité de teinte entre les différents tubes contenant, les uns le sang à examiner, les autres le sérum artificiel. D'autre part, l'emploi du chlorure de calcium pour précipiter l'acide oxalique pourrait être la cause d'une perte par solubilité. En effet, l'oxalate de calcium est un peu soluble dans l'eau, mais il est encore plus soluble en présence de certains sels et en particulier en présence de chlorure de calcium.

D'après les travaux de Guillaumin le $CaCl^2$ a deux effets, dont l'intensité augmente avec le taux du sel présent : « Retard dans la précipitation de l'oxalate de chaux et augmentation de sa solubilité. »

Enfin la technique de Tonnet demande une grosse prise d'essai : 25 cc. de sérum correspondant à au moins 50 cc. de sang. Ceci représente un gros inconvénient dans de nombreux cas où l'on ne peut disposer que de très peu de sang.

C'est pour ces différentes raisons que nous avons abandonné la technique de Tonnet pour adopter celle de Maugeri qui présente les modifications suivantes :

1° Une prise d'essai réduite : 5 à 10 cc. de sang ou de sérum;

2° Une précipitation par l'eau de chaux saturée non carbonatée et en pH correspondant au virage au jaune du rouge de méthyle, virage brusque et très perceptible.

F) MÉTHODE DE MAUGERI

Réactifs nécessaires :

1° Acide trichloroacétique à 20 %;
2° Eau de chaux saturée non carbonatée;
3° Solution alcoolique à 0 gr. 2 % de rouge de méthyle;
4° Soude caustique à 30 %;
5° Sulfate de magnésie à 0 gr. 5 %;
6° Acide sulfurique à 20 %;
7° Sulfate de manganèse à 1 %;
8° Permanganate de potasse $\frac{N}{100}$
9° Iodure de potassium à 10 %;
10° Hyposulfite de sodium $\frac{N}{100}$
11° Empois d'amidon à 1 % en solution saturée en NaCl.

Technique. — A 5 cc. de sang ou de sérum ajouter 5 cc. d'acide trichloroacétique à 20 % et agiter lentement. Laisser en contact dix minutes et filtrer. A 5 cc. de filtrat, ajouter dans un tube à centrifuger 2 cc. d'eau de chaux, 2 gouttes de rouge de méthyle et goutte à goutte de la soude jusqu'à disparition de la teinte rose du liquide; on porte le tout à la glacière. Au bout de 3 ou 4 heures (le séjour à la glacière peut être prolongé sans inconvénient),

on ajoute 0 cc. 5 de sulfate de magnésie à 0,5 %, 2 gouttes de soude et on centrifuge. On décante le liquide surnageant, on lave deux fois le précipité avec un centimètre cube d'eau distillée en centrifugeant chaque fois et on décante le liquide de lavage. Après le dernier lavage, on ajoute au précipité 0 cc. 5 d'acide sulfurique à 20 %, 2 gouttes de sulfate de manganèse et 2 cc. très exactement mesurés de permanganate $\frac{N}{100}$ Au bout de trois minutes, on ajoute 3 gouttes d'iodure de potassium à 10 % et au moyen d'une microburette on titre avec l'hyposulfite de Na $\frac{N}{100}$ l'iode mis en liberté par le permanganate encore libre; on se sert comme indicateur d'empois d'amidon.

Calculs. — La différence en centimètres cubes entre le volume de permanganate ajouté (c'est-à-dire 2 cc.) et le volume x d'hyposulfite employé, multipliée par 0,45 donne en milligrammes la quantité d'acide oxalique anhydre contenu dans 2 cc. 5 de sang. Le produit multiplié par 40 donne en milligrammes l'acide oxalique contenu dans 100 cc. de sang.

C'est cette méthode que nous avons utilisée en apportant toutefois deux légères modifications susceptibles de la sensibiliser : c'est ainsi que d'abord nous supprimons l'empois d'amidon comme indicateur : il est, en effet, très facile d'apprécier la décoloration de l'iode par l'hyposulfite surtout en ayant soin d'opérer sur un fond noir légèrement incliné. Puis, parallèlement au dosage pratiqué sur le sang à examiner, nous effectuons un deuxième dosage, dans les mêmes conditions expérimentales, sur un tube

témoin ne contenant que 0 cc. 5 d'acide sulfurique à 20 %; dans ce cas, la différence entre les 2 cc. de MnO^4K ajoutés et le nombre x' de centimètres cubes d'hyposulfite employés, correspond à la quantité de permanganate absorbée par le mélange acide sulfurique-sulfate de manganèse.

Les résultats sont alors obtenus en retranchant la différence 2 — x' de la première 2 — x et nous aurons :

$$(2 - x) - (2 - x') = x' - x$$

x' — x multiplié par le coefficient 0,45 donnera en milligrammes la quantité d'acide oxalique anhydre contenu dans 2 cc. 5 de sang ou de sérum. Si l'on veut obtenir les résultats en acide oxalique hydraté à 2 H^2O, on multipliera par 0,63. Enfin nous exprimons les résultats en milligrammes d'acide oxalique anhydre par litre de sang ou de sérum.

Prenons un exemple :

Supposons que l'on ait trouvé :

1° Pour le tube I contenant le sang : $x = 1{,}80$ cc.

2° Pour le tube II témoin : $x' = 1{,}96$ cc.

$$x' - x = 1{,}96 - 1{,}80 = 0{,}16$$

$0{,}16 \times 0{,}45 = 0{,}072$ mgr. pour 2 cc. 5 de sang. Et par litre : $0{,}072 \times 400 = 28{,}8$ mgr. acide oxalique-anhydre.

Pour vérifier l'exactitude de cette méthode, nous avons fait des dosages avec des solutions récentes d'acide oxalique hydraté à 1 ‰. Les prises d'essais variaient de 1 à 5 cc. Nous avons essayé successivement des solutions de permanganate et d'hyposulfite $\frac{N}{100}$ $\frac{N}{250}$ $\frac{N}{500}$; ces deux

dernières ayant été employées pour diminuer l'erreur d'expérience. Voici les résultats que nous avons obtenus :

1° Solutions de permanganate et d'hyposulfite $\frac{N}{100}$

ERREURS

PAR EXCÈS	PAR DÉFAUT
1.022 mgr.	982 mgr.
1.025 —	992 —
1.004 —	985 —
1.008 —	980 —
	996 —
	990 —

Soit des erreurs variant de 2,5 % par excès à 2 % par défaut.

2° Solutions $\frac{N}{500}$, nous trouvons au lieu de 1000 mgr. :

982	mgr.
989	—
980	—
985	—
1.014	—

Soit des erreurs variant de 2 % par défaut à 1,4 % par excès; mais les décolorations de l'iode par l'hyposulfite sont plus difficiles à percevoir qu'avec les solutions $\frac{N}{100}$

3° Solutions $\frac{N}{100}$; au lieu de 1.000 mgr., nous trouvons :

995	mgr.
992	—
1.014	—
1.008	—

Soit des erreurs variant de 1,4 % par excès à 0.8 % par

défaut. Mais ici encore les décolorations s'apprécient moins bien qu'avec les solutions $\frac{N}{100}$

Etant données les difficultés d'appréciation du virage dans ces deux dernières séries d'essais, nous en sommes revenus à l'emploi des solutions $\frac{N}{100}$

D'autre part, la méthode n'est pas rendue plus précise par l'enrichissement du sang à essayer d'une quantité connue d'acide oxalique. Cette constatation avait d'ailleurs déjà été faite par Maugeri.

DEUXIÈME PARTIE

TAUX NORMAL D'OXALEMIE

CHEZ L'HOMME

Lœper et Béchamp, en 1911, indiquaient que l'acide oxalique du sang normal était le plus souvent impondérable, tandis qu'il atteignait quinze à vingt milligrammes par kilogramme « de sang sec » pour les malades dits « petits oxalémiques ». Plus tard, en 1924, Lœper et Tonnet, avec une technique modifiée, trouvent jusqu'à 350 mmgr. d'acide oxalique par litre de sérum. Khouri, à son tour, sans donner un taux normal d'oxalémie, publie une série de dosages dont l'un indique le chiffre élevé de 600 milligrammes par litre de sérum. Guillaumin trouvant les résultats de Khouri trop forts, établit sa nouvelle méthode qui le conduit à admettre comme taux normal d'oxalémie celui de 2 milligrammes par litre de sérum. Lœper [8], employant la technique de Tonnet, conclut à un taux moyen d'oxalémie ne dépassant pas 10 milligrammes par litre de sang. Maugeri, d'autre part, à la suite de ses recherches, considère comme normale l'oxalémie variant de 3 à 5 milligrammes d'acide oxalique pour cent centimètres cubes de sang.

Au cours de nos essais, nous avons examiné une série de sangs et de sérums d'individus normaux, c'est-à-dire en bonne santé apparente. Les dosages ont été pratiqués tantôt sur le sérum, tantôt sur le sang total, tantôt sur les deux à la fois. Le sang était défibriné immédiatement après la saignée. Cette précaution était indispensable, tous les anticoagulants essayés (fluorure de sodium, citrate, oxa-

late, crisalbine) introduisant des causes d'erreurs importantes dans les dosages. Ce fait nous a empêché de déterminer comme nous en avions l'intention, la proportion relative de l'acide oxalique du plasma et des globules. Voici les chiffres que nous avons obtenus :

SUJETS	SEXE	AGE	MGR. ‰ ACIDE OXALIQUE ANHYDRE SÉRUM	SANG TOTAL
1	H	30	21,6 mgr.	
2	H	28	27,0 —	
3	F	33	46,8 —	
4	H	28	32,4 —	34,2 mgr.
5	F	22	41,4 —	
6	F	33	25,2 —	25,2 —
7	H	25	23,4 —	
8	F	24	39,6 —	37,8 —
9	F	23	36,0 —	
10	F	26	46,8 —	
11	H	27	48,6 —	50,4 —
12	H	24	73,8 —	75,6 —
13	H	48	41,4 —	
14	F	62	36,0 —	
15	F	30	32,4 —	32,4 —
16	F	23	39,6 —	
17	H	38	48,6 —	46,8 —
18	H	42	39,6 —	
19	F	23	48,6 —	
20	H	45	46,8 —	
21	H	57	25,2 —	
22	F	39	45,0 —	43,2 —
23	H	37	39,6 —	37,8 —
24	F	30	48,6 —	
25	F	39	25,2 —	
26	F	30	37,8 —	
27	F	26	45,0 —	

De ces quelques résultats, il ressort que le taux d'acide oxalique du sérum est sensiblement égal à celui du sang total. Exception faite du sujet n° 12 où nous avons enregistré une oxalémie de 75,6 mgr. sans raison apparente, le taux le plus bas trouvé est 21,6 mgr. et le plus haut 50,4 mgr.; ceci semble prouver que le taux d'oxalémie chez l'homme normal oscille entre deux et cinq centigrammes par litre de sang ou de sérum.

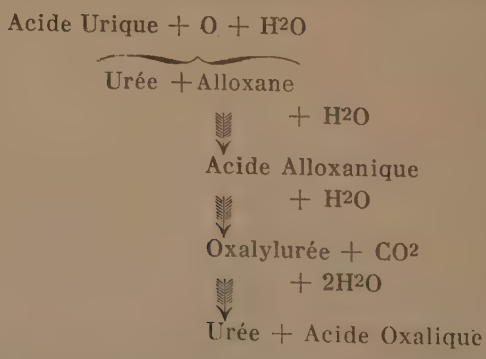
Ces chiffres se rapprochent de ceux publiés par Maugeri; en effet, sur vingt sujets normaux, l'auteur italien donne des taux d'oxalémie variant entre 28 mgr. et 50 mgr. d'acide oxalique anhydre par litre de sang. Il nous paraît donc logique de conclure avec Maugeri que le taux moyen d'oxalémie chez l'homme normal doit être voisin de 35 mgr. ‰.

VARIATIONS DE L'OXALÉMIE SOUS L'INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE

Albahary [9] attribue à l'acide oxalique trouvé dans l'organisme humain une origine surtout alimentaire. C'est ainsi qu'examinant l'influence propre de différents aliments, il remarque que l'oseille, l'épinard, le poivre, la rhubarbe, le sarrasin sont susceptibles d'apporter de l'acide oxalique dans l'organisme. En effet, ils contiennent des quantités assez importantes de cet acide : l'oseille en renferme de 1,834 à 2,402 pour ‰; l'épinard (2,58), le sarrasin (1,642), le poivre (2,466), la rhubarbe (2,466). Pour cette dernière, seul le limbe des feuilles est très chargé d'oxalate de potasse; le pétiole en contient de très faibles quantités, et l'on cite de nombreux empoisonnements mortels par la rhubarbe surtout en Angleterre où l'on en consomme beaucoup. En 1919, Rob et Sippy relatent plusieurs empoisonnements consécutifs à l'ingestion

de feuilles de rhubarbe, celui notamment d'une femme morte en trente heures. Leclerc [10] a observé un cas d'intoxication très grave chez une fillette de 5 ans qui avait absorbé environ 150 grammes de feuilles sans leurs pétioles. Le thé contient une forte proportion d'acide oxalique: 3,84 ‰ et le cacao de 3,5 à 4,5. Le chocolat en renferme beaucoup moins : 0,7238.

L'acide oxalique des aliments y existe « en nature ou dissimulé ». Lœper propose d'appeler « oxalophores » ceux qui le contiennent à l'état de sels et « oxaligènes » ceux qui lui donnent indirectement naissance. Parmi les aliments oxalophores, il classe les légumes, la rhubarbe, l'oseille, le café, le thé, le cacao, le chocolat. Par contre, on a beaucoup discuté sur la nature des aliments oxaligènes. Diverses expériences ont été tentées sur l'homme et les animaux; aucun aliment, hydrate de carbone ou graisse, n'a produit régulièrement d'acide oxalique. Rodillon [7] croit que, par une série d'oxydations et d'hydratations, l'acide urique peut lui donner naissance et voici quel serait le processus de cette transformation :



Lœper, tout en voyant dans les nucléoprotéides une

source restreinte d'acide oxalique, démontre que les sucres sont capables d'en engendrer. Pour lui, « c'est un déchet d'hydrocarbones, c'est un déchet sucré; les aliments oxaligènes sont donc au premier rang : les sucres ».

A côté de cette origine exogène, alimentaire, l'acide oxalique peut se former aussi aux dépens des aliments sucrés du corps humain; « le métabolisme défectueux et ralenti des glucides des tissus, et surtout du glycogène » serait une source abondante d'acide oxalique pour l'organisme. Enfin, Lœper signale « la formation intra-intestinale d'acide oxalique aux dépens de certains gros parasites comme le ténia ».

Il n'en reste pas moins vrai qu'une grande partie de l'acide oxalique de l'organisme est d'origine alimentaire. On peut se demander si l'absorption d'aliments oxalophores et oxaligènes est susceptible de faire varier le taux de l'oxalémie. Maugeri [6] fait ingérer à dix individus à jeun 50 grammes de cacao. Il dose leur acide oxalique sanguin avant l'ingestion de cacao puis une heure et deux heures après. Chez huit de ces individus, le taux d'oxalémie ne varie que de un ou deux milligrammes.

Chez un autre, il passe de 41 mgr. à jeun à 68 mgr. au bout d'une heure, et à 71 mgr. deux heures après. Chez le dernier, le taux d'oxalémie s'élève dans des proportions analogues.

De notre côté, nous avons fait les expériences suivantes :

A) *Femme de 73 ans.* — Aucune maladie au cours de

son existence; hypertendue après la ménopause; ne présente actuellement qu'une forte pléthore sanguine. Au mois de février, nous avons dosé son acide oxalique sanguin :

	SANG TOTAL	SÉRUM
Acide Oxalique anhydre mgr. ‰.....	41,4	39,6

Deux mois après, la patiente a été soumise pendant six jours à un régime alimentaire composé en majeure partie d'oseille et d'épinards. Le sixième jour, nous avons dosé à nouveau son oxalémie :

	SANG TOTAL	SÉRUM
Acide Oxalique anhydre mgr. ‰.....	43,2	43,2

B) *Lapin mâle.* — A reçu tous les jours comme nourriture 150 grammes de son en pâtée avec 250 grammes de feuilles d'oseille. Le sang a été prélevé par ponction cardiaque, et désalbuminé immédiatement après.

DATES	POIDS DU LAPIN	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SANG (mgr. ‰)
9-5-35 avant régime...	2.250 gr.	64,8
11-5-35 régime.....	2.230 —	68,4
13-5-35 —	2.200 —	63,0
15-5-35 —	2.120 —	72,0
18-5-35 —	2.050 —	64,8
20-5-35 —	2.050 —	64,8

C) *Lapin femelle.* — Comme nourriture tous les matins 150 grammes de son en pâtée avec 150 à 200 grammes de feuilles de rhubarbe pétiole compris. Le sang a été prélevé par ponction cardiaque et désalbuminé immédiatement après.

DATES	POIDS DU LAPIN	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SANG (mgr. ‰)
—	—	—
9-5-35 avant régime...	1.990 gr.	61,2
11-5-35 régime.....	1.950 —	64,8
13-5-35 —	1.900 —	66,6
15-5-35 —	1.940 —	63,0
18-5-35 —	1.960 —	63,0

Des expériences de Maugeri et de celles que nous venons de rapporter, il semble résulter qu'une alimentation riche en acide oxalique n'est pas susceptible de faire augmenter dans de notables proportions le taux de l'oxalémie chez des sujets normaux. Il faut, en effet observer que dans les deux cas, publiés par Maugeri, accusant une grosse augmentation de l'oxalémie, il s'agit de personnes qui présentaient constamment des cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine; chez les huit autres sujets examinés par l'auteur italien, les variations sont insignifiantes.

L'OXALÉMIE CHEZ QUELQUES ANIMAUX

A notre connaissance, il n'existe pas de travaux relatifs à l'oxalémie chez les animaux. C'est pourquoi, nous avons examiné à ce sujet un certain nombre de sérums d'animaux divers : bœufs, moutons, porcs, chiens, lapins, poulets, pigeons, canards et dindons. Pour la plupart de ces animaux le sang a été prélevé au milieu d'une saignée totale; seuls les sangs de chiens provenaient d'une saignée partielle par ponction de la saphène. Voici les résultats de nos dosages :

A) BŒUFS

	SEXE	AGE	RACE	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SÉRUM (mgr. ‰)
	—	—	—	—
1	Bœuf.	9 ans.	Charolles.	68,4
2	Vache.	8 ans.	—	54,0
3	Vache.	6 ans.	Aubrac.	41,4
4	Bœuf.	6 ans.	Garonnaise.	36,0
5	Taureau.	3 ans.	—	64,8
6	Veau.	1 mois.	—	81,0
7	Veau.	2 mois.	—	63,0

8	Taureau.	4 ans.	Aubrac.	50,4
9	Veau.	3 mois.	—	61,2
10	Veau.	1 mois.	—	68,4
11	Veau.	4 mois.	—	55,8
12	Vache.	10 ans.	Normande.	72,0
13	Veau.	3 mois.	—	75,6
14	Vache.	9 ans.	Garonnaise.	61,2
15	Veau.	1 mois.	—	59,4
16	Veau.	2 mois.	—	68,4
17	Bœuf.	5 ans.	Aubrac.	57,6
18	Bœuf.	7 ans.	Charolles.	72,0
19	Bœuf.	9 ans.	—	50,4
20	Veau.	2 mois.	—	63,0
21	Veau.	1 mois.	—	73,8
22	Veau.	3 mois.	—	48,6
23	Veau.	4 mois.	—	75,6
24	Bœuf.	7 ans.	Aubrac.	66,6

B) MOUTONS

	SEXE	AGE	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SÉRUM (mgr. ‰)
	—	—	—
1	Agneau.	3 mois.	73,8
2	Brebis.	2 ans.	91,8
3	Agneau.	2 mois.	59,4
4	Brebis.	2 ans.	75,6
5	Agneau.	2 mois.	41,4
6	Agneau.	3 mois.	91,8
7	Bélier.	3 ans.	75,6
8	Agneau.	2 mois.	72,0
9	Bélier.	2 ans.	79,2
10	Brebis.	2 ans.	75,6
11	Bélier.	3 ans.	73,8
12	Bélier.	2 ans.	64,8
13	Bélier.	3 ans.	90,0
14	Brebis.	2 ans.	84,6

15	Brebis.	2 ans.	81,0
16	Agneau.	3 mois.	77,4
17	Agneau.	4 mois.	73,8
18	Agneau.	2 mois.	88,2

C) PORCS

	SEXE	AGE	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SÉRUM (mgr. ‰)
1	Mâle.	12 mois.	108,0
2	Mâle.	14 mois.	75,6
3	Femelle.	11 mois.	99,0
4	Femelle.	8 mois.	84,6
5	Femelle.	8 mois.	81,0
6	Femelle.	12 mois.	88,2
7	Mâle.	12 mois.	91,8
8	Mâle.	10 mois.	95,4

D) CHIENS

	SEXE	AGE	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SÉRUM (mgr. ‰)
1	Chien.	2 ans.	48,6
2	Chienne.	3 ans.	45,0
3	Chien.	3 ans.	50,4
4	Chienne.	2 ans.	54,0
5	Chien.	5 ans.	59,4
6	Chienne.	2 ans.	55,8
7	Chien.	4 ans.	61,2

E) LAPINS

	ESPÈCES	POIDS	ACIDE OXALIQUE ANHYDRE DU SANG (mgr. ‰)
1	Lapin M.	1.700 gr.	63,0
2	Lapin M.	1.700 —	73,8
3	Lapin F.	1.100 —	77,4
4	Lapin M.	1.740 —	70,2
5	Lapin F.	1.780 —	77,4
6	Lapin F.	1.990 —	61,2
7	Lapin M.	2.080 —	61,2
8	Lapin M.	2.250 —	64,8

F) VOLAILLES

9	Poulet.	1.600 gr.	68,4
10	Poulet.	1.150 —	77,4
11	Poule.	1.400 —	59,4
12	Poulet.	1.500 —	81,0
13	Poulet.	1.000 —	73,8
14	Poule.	1.450 —	66,6
15	Poulet.	1.450 —	72,0
16	Poulet.	1.450 —	64,8
17	Poule.	1.450 —	61,2
18	Poulet.	1.050 —	77,4
19	Poule.	1.250 —	84,6
20	Pigeon F.	. . .	75,6
21	Pigeon M.	. . .	81,0
22	Pigeon F.	. . .	88,2
23	Canard.	1.400 gr.	84,6
24	Dindon.	2.000 —	61,2
25	Dinde.	2.700 —	81,0

De l'ensemble de ces chiffres, il résulte que le taux

moyen de l'oxalémie de ces différents animaux est nettement supérieur à celui de l'homme. Chez les bœufs, l'oxalémie oscille entre 40 et 75 mgr.; la moyenne pour les vingt-quatre sérums examinés, est de 62 mgr. Les dix-huit sérums de moutons donnent une moyenne de 77 mgr.;. cette même moyenne sera de 71 mgr. pour les poulets, 68 mgr. pour les lapins, 91 mgr. pour les porcs. Enfin les chiens se rapprochent le plus de l'homme avec le chiffre de 53 mgr. Il faut encore noter que l'âge de l'animal paraît ne pas intervenir dans la valeur des résultats.

L'OXALÉMIE

DANS QUELQUES CAS PATHOLOGIQUES

ET

EN PARTICULIER CHEZ LES CANCÉREUX

L'étude de l'oxalémie dans les cas pathologiques semble faire apparaître, d'après les travaux publiés jusqu'ici, d'assez nombreux cas d'hyperoxalémie.

Pour Lœper, ces cas se rencontrent souvent chez des nerveux et des arthropathiques, ainsi que chez des dysentériques et des porteurs de parasites intestinaux (tœnia, oxyures). Le même auteur signale l'extrême fréquence de l'oxalémie chez les diabétiques, « fréquence telle que les diabétiques, à part d'assez rares exceptions, sont oxalémiques et à des taux assez élevés ». C'est pourquoi Lœper indique l'insuline comme un des meilleurs médicaments actuels de l'oxalémie.

Sur les trente-sept cas d'hyperoxalémie publiés par

Khouri [12], sept sont attribuables à des syphilitiques, deux à des diabétiques, et le reste est fourni par des néphrétiques, des nerveux et des cirrhoses; mais tous sont des urémiques. Khouri signale encore que l'oxalémie se rencontre souvent dans la filariose et la bilarziose; les « toxines vermineuses » agiraient en abaissant le pouvoir oxalolytique du foie.

B. Fay et P. Fouquiau [13] ont constaté que 25 % des lithiases urinaires sont des lithiases oxaliques. Pour Desgeorges [14], il existe des races de colibacilles susceptibles de donner naissance tant *in vitro*, qu'*in vivo* à une quantité abondante d'oxalates; et c'est pourquoi l'oxalémie et la colibacillose se trouvent si souvent réunies chez le même sujet.

Laroche et Grigaut [15] rapportent le cas de sept malades qui présentaient une hyperoxalémie (0,059 gr. à 0,072 gr. ‰) accompagnée d'hypercholestérinémie (2,08 grammes à 3,05 grammes ‰).

F. Marcolongo et U. Barone [16], dans leurs études sur la pathologie de l'acide oxalique ont observé plusieurs cas d'hyperoxalémie; chez les cardiaques, l'hyperoxalémie est peu fréquente : six cas sur vingt et un et encore, dans deux d'entre eux, elle semblait dépendre de complications pulmonaires. Sur douze cas de néphrites chroniques, ces auteurs ont trouvé dans six cas une légère hyperoxalémie et dans les autres une oxalémie normale : un cas de néphrite aiguë a fourni un chiffre très élevé. L'hyperoxalémie existe souvent dans les tuberculoses chirurgicales, mais surtout dans la tuberculose pulmonaire en particulier dans les formes excavées. L'hyperoxalémie rare dans les

affections des voies biliaires, est fréquente dans les maladies de foie et paraît en rapport avec la gravité de l'atteinte; elle a été constatée dans six cas de diabète sur onze, sans rapports constants avec la gravité du cas ou le taux de la glycémie. L'oxalémie est, en général, normale dans les maladies infectieuses.

L'hyperoxalémie est fréquente dans les maladies articulaires aiguës et chroniques; elle existe dans la moitié des cas de rhumatisme articulaire aiguë, atteignant son maximum au moment des crises.

Nombreux sont donc les états pathologiques capables d'élever l'oxalémie.

Pour notre part, nous avons dosé l'acide oxalique dans quelques sérums de malades surtout de cancéreux et nous avons obtenu les résultats suivants :

SUJETS	SEXE	AGE	MGR. ‰	OBSERVATIONS
1	F	43	37,8	Hypertension, céphalée.
2	F	60	27,0	Vie aux colonies. Cirrhose.
3	F	70	48,6	Pléthore sanguine : hypertension.
4	H	63	46,8	Scléreux.
5	H	40	39,6	Cirrhose.
6	F	45	52,2	Fibrome utérin.
7	H	65	30,6	Néo du pharynx.
8	F	55	34,2	Fibrome utérin.
9	F	54	41,4	Néo de la vulve.
10	H	28	77,4	Syphilis en évolution.
11	F	52	45,0	Hypertension.
12	H	56	23,4	Néo du nez.
13	H	70	27,0	Néo de la lèvre inférieure.
14	F	70	21,6	Néo du sein gauche.
15	H	61	52,2	Néo du rectum.

16	H	50	57,6	Néo du larynx.
17	H	75	46,8	Néo de la face.
18	H	67	39,6	Néo de la lèvre inférieure.
19	H	63	37,8	Néo de la face.
20	F	53	84,6	Néo du maxilaire inférieur.
21	F	42	45,0	Fibrome utérin.
22	H	67	72,0	Néo de la lèvre inférieure.
23	H	64	75,6	Urée : 0,55 gr. ‰.
24	H	23	23,8	Urée : 0,65 gr. ‰.
25	H	58	144,0	Néo base de la langue. Urée : 0,60 gr. ‰.
26	F	38	111,6	Tumeur cérébrale. Urée : 0,50 ‰.
27	F	46	88,2	Etat méningé.
28	H	28	64,8	Néphrite aiguë.
29	H	41	91,8	Ancien spécifique.
30	H	48	97,2	Ancien spécifique.

Ainsi sur trente sérums pathologiques examinés, nous enregistrons quatorze cas d'hyperoxalémie. Sur ces quatorze cas, deux seulement dépassent le décigramme. Quatre sérums d'urémiques nous ont donné un taux d'acide oxalique élevé; deux anciens syphilitiques approchent aussi de 100 mgr. Enfin quelques cancéreux se montrent hyperoxalémiques.

Aussi avons-nous étudié systématiquement l'oxalémie chez les cancéreux. Grâce à l'obligeance de M. le docteur Colombies [21], chef du Laboratoire de chimie biologique du Centre anti-cancéreux de Toulouse, nous avons pu examiner le sang des malades hospitalisés dans cet établissement. En même temps que les dosages d'acide oxalique faits par nous-même, ceux de l'urée, du glucose et de la cholestérine ont été effectués par les soins du docteur Colombies; les résultats sont rapportés dans le tableau ci-contre : Le glucose sanguin a été dosé suivant la méthode

de Folin-Malmross et la cholestérine par la méthode de Grigaut, modifiée par Colombies et Bugnard pour le sang total. Le rapport $\frac{\text{Hématies}}{\text{plasma}}$ a permis de calculer la teneur des globules en cholestérol.

Quant à l'acide oxalique, son dosage a été effectué sur le sang désalbuminé immédiatement après sa sortie de la veine.

Sur les quarante malades ainsi examinés, sept seulement se révèlent hyperoxalémiques. Si nous considérons en même temps les taux d'urée, de glucose et de cholestérol de ces sept hyperoxalémiques nous constatons les faits suivants :

Dans cinq cas sur sept (sauf les n^{os} 29 et 32) la glycémie est augmentée, mais l'élévation de son taux n'est pas en rapport avec l'importance de l'hyperoxalémie; d'autre part, nous avons enregistré dans ce tableau des hyperglycémies correspondant à des oxalémies normales.

Par ailleurs, le cholestérol des sept sangs totaux, oscille entre 2 et 3 grammes; seul, le cas n° 35, donne un taux de cholestérol inférieur à 2 grammes Quant à l'urée de ces sept oxalémiques, elle atteint une seule fois 50 centigrammes par litre, dans le cas n° 3.

Ces quelques observations peuvent nous permettre de conclure que :

1° 15 à 18 % des sangs cancéreux examinés se montrent hyperoxalémiques;

2° Chez ces hyperoxalémiques, les taux de glycémie et de cholestérol sont presque toujours élevés. Cependant, il

Sujets	Sexe	Age	HÉMATIES Plasma o/o	Urée o/oo	Glycémie o/oo	CHOLESTÉROL Sang total	CHOLESTÉROL Plasma	CHOLESTÉROL Globules	Acide oxalique anhydre Mgr o/oo Sang total	OBSERVATIONS
1	H	56	»	0,35	»	»	»	»	37,8	Néo de l'oreille.
2	H	72	40	0,35	1,00	1,80	1,50	2,24	37,8	Néo de la face.
3	H	67	»	0,50	1,40	»	»	»	52,2	Glycosurie, traces Néo de la verge.
4	H	71	»	0,25	1,15	2,40	»	»	32,4	Néo du larynx.
5	H	59	»	0,35	1,50	2,55	»	»	59,4	Glycosurie : 20 gr. 50 p. 24 h. Néo lang.
6	H	48	»	0,40	1,20	2,50	»	»	36,4	Néo de l'épiglotte.
7	H	59	»	0,35	1,05	1,80	»	»	37,8	Néo des poumons.
8	H	51	42	0,35	1,00	1,40	1,30	2,26	43,2	Néo du larynx.
9	F	55	32	0,30	1,10	2,40	1,80	3,68	45,0	Néo du sein droit.
10	H	72	34	0,35	1,10	2,40	1,80	3,58	36,0	Néo paupière inférieure.
11	H	67	33	0,30	0,90	1,50	1,30	1,51	34,0	Néo lèvre inférieure.
12	H	58	41	0,50	1,10	1,30	1,50	2,24	32,4	Néo lèvre inférieure.
13	F	48	47	0,25	1,00	2,55	1,62	4,89	34,2	Fibrome utérin.
14	F	56	41	0,50	1,30	2,40	1,70	3,41	41,4	Néo utérin.
15	H	71	40	0,60	1,00	2,40	2,20	2,70	20,0	Néo lèvre inférieure.
16	F	62	40	0,25	0,95	2,00	1,50	2,75	43,2	Nœvo-carcinome région inguinale.
17	H	55	42	0,70	1,20	1,80	1,80	1,80	39,0	Néo lèvre inférieure.
18	F	38	33	0,40	1,20	2,10	1,90	2,51	46,8	Néo du sein gauche.
19	H	55	40	0,25	1,20	2,40	2,40	2,40	25,2	Néo de la langue.

20	H	59	35	0,75	1,25	2,10	2,00	2,28	30,6	Néo du larynx.
21	F	60	35	0,25	1,20	1,80	1,60	2,17	27,0	Néo du naso-pharynx.
22	F	24	31	0,25	1,00	1,90	1,40	3,03	34,2	Maladie de Hodgkin.
23	F	61	39	0,35	1,30	2,00	2,00	2,00	27,0	Néo du col utérin.
24	F	49	40	0,45	1,45	2,20	2,00	3,00	23,4	Glycosurie traces. Néo du nez.
25	H	63	43	0,50	1,25	2,00	1,90	2,10	30,6	Glycosurie traces. Néo pharyngo-laryngé.
26	H	80	43	0,55	1,30	2,00	2,00	2,00	28,8	Néo région tempe droite.
27	F	71	43	0,25	1,20	2,40	2,10	2,80	28,8	Néo oreille droite.
28	H	32	42	0,40	1,10	1,85	1,70	2,07	28,8	Séminome.
29	H	57	41	0,40	1,15	2,20	1,70	3,00	77,4	Néo du larynx.
30	F	23	33	0,25	1,15	2,80	2,40	3,63	37,8	Néo de la face.
31	F	39	38	0,30	1,20	2,60	1,50	4,37	61,2	Néo du corps thyroïde.
32	F	46	34	0,30	1,10	2,20	1,35	3,55	50,4	Fibrome utérin.
33	F	63	42	0,25	1,20	3,00	1,65	4,87	68,4	Néo du col utérin.
34	H	75	41	0,50	1,10	2,60	2,80	2,31	36,0	Néo angle interne de l'œil droit.
35	H	67	41	0,45	1,30	1,90	1,40	1,08	52,2	Glycosurie traces.
36	H	53	44	0,30	1,20	2,10	2,10	2,10	45,0	Néo de la lèvre inférieure.
37	F	40	37	0,40	1,40	2,70	1,90	4,05	37,8	Néo du col utérin.
38	H	23	40	0,45	1,40	2,40	1,70	3,45	25,2	Tumeur abdominale.
39	H	73	40	0,30	1,05	2,20	1,45	3,32	25,2	Néo oreille droite.
40	F	64	31	0,40	1,05	3,60	3,20	4,51	28,8	Néo de la face.

n'existe pas de rapport constant entre les taux de ces différents éléments ;

3° Les cancéreux hyperoxalémiques sont rarement des urémiques.

***

ACIDE OXALIQUE ET CALCIUM

En 1911, dans un compte rendu de la Société de Biologie, Sarvonat et Roubier [11] publièrent leurs travaux sur « l'action décalcifiante de l'intoxication oxalique ». Les auteurs s'étaient proposés de déterminer l'action que peut exercer l'acide oxalique sur la teneur en chaux des cendres de cobayes. Ils incinérèrent des cobayes sains et des cobayes intoxiqués; ils dosèrent le calcium dans les cendres et firent la différence entre les deux catégories d'animaux. Ils en conclurent :

1° Que la minéralisation de l'organisme est assez nettement diminuée sous l'influence de l'intoxication oxalique;

2° Que la teneur des cendres en calcium est nettement abaissée.

Cette dernière conclusion nous a donné l'idée de rechercher les relations qui pouvaient exister entre l'oxalémie et la calcémie.

Nous avons fait varier la calcémie chez deux lapins de la façon suivante :

Par des injections de citrate de soude à 5 % le taux de

leur calcium s'abaissait progressivement; par contre, leur taux d'acide oxalique s'élevait. Des injections de gluconate de calcium à 10 % stabilisé par l'acide borique relevaient ensuite leur calcémie et abaissaient leur oxalémie.

Voici d'ailleurs le traitement subi par ces deux lapins; le sang prélevé par ponction cardiaque était immédiatement désalbuminé et le dosage d'acide oxalique était effectué sur le sang total. Les dosages de calcium ont été faits par notre confrère et ami Duffilhot [22] suivant la méthode exposée dans sa thèse.

Lapin I male Dates	Poids	Ca mgr. o/oo	Ac. Oxalique Anh. mg. o/oo
28-2-35	1.740 gr.	141	70,2
2-3-35	Injection de 2 cc. citrate de soude à 5 %.		
4-3-35		—	
5-3-35		—	
6-3-35	1.925 gr.	100	97,2
6-3-35	Injection de 2 cc. de gluconate de calcium.		
7-3-35		—	
8-3-35	1.990 gr.	140	73,8
8-3-35	Injection de 2 cc. de citrate de soude à 5 %.		
9-3-35		—	
10-3-35	2.000 gr.	110	Varie de 88,2 à 91,8
11-3-35	Injection de 2 cc. citrate.		—
12-3-35	2.000 gr.	112	—
13-3-35	Injection de 2 cc. citrate		—
14-3-35		108	—
16-3-35			
17-3-35	2.000 gr.	115	54,0

Lapin II femelle Dates	Poids	Ca mgr. o\oo	Ac. Oxalique Anh. mgr. o\oo
28-2-35	1.780 gr.	130	77,4
6 3 35	2 cc. de citrate de soude à 5 %.		
7-3-35	—		
8-3-35	—		
9-3-35	1.910 gr.	95	99,0
10-3-35	2 cc. de gluconate de calcium à 10 %.		
11-3-35	—		
11-3-35	2.000 gr.	113	82,8
12-3-35	2 cc. de citrate de soude.		
13-3-35	—		
13-3-35	2.000 gr.	116	68,4
14-3-35	2 cc. de citrate de soude.		
15-3-35	—		
16-3-35	2.060 gr.	103,5	61,2

Ces résultats nous permettent de considérer les variations de l'oxalémie comme étant inverses de celles de la calcémie. Ils nous conduisent aussi à remarquer qu'après vingt jours de traitement le taux d'acide oxalique tombe brusquement, et que de plus, malgré les injections répétées de citrate de soude, il semble exister une limite à la décalcification.

Nous avons pris aussi au hasard une douzaine de sérums humains sur lesquels ont été effectués simultanément les deux dosages, acide oxalique et calcium; voici les résultats :

1° *Homme :* 65 ans. Urée 0,75 ‰. Neurasthénie, puis folie ayant nécessité l'internement.

Ca : 88 mgr. ‰. — $(COOH)^2$ anhydre : 68,4 ‰.

2° *Homme :* 38 ans. Syphilitique. Meinicke positif; autres réactions négatives. Signes de pseudo-tabès.

Ca : 105 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 117 mgr. ‰.

3° *Femme : 60 ans.* Scléreuse.
Ca : 97 mgr. ‰. — $(COOH)^2$ anhydre : 54 mgr. ‰.

4° *Homme :* 55 ans. Syphilitique. Bacillaire, mais bon état général.
Ca : 100 mgr. ‰. — $(COOH)^2$ anhydre : 48,6 mgr. ‰.

5° *Homme :* 40 ans. Ancien spécifique. Neurasthénique. Urée 0,55.
Ca : 96 mgr. ‰. — $(COOH)^2$ anhydre : 63,8 mgr. ‰.

6° *Homme :* 65 ans. Scléreux, hypertendu; déficience hépatique.
Ca : 109 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 52,2 mgr. ‰.

7° *Femme :* 46 ans. Etat méningé.
Ca : 100 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 88,2 mgr. ‰.

8° *Homme :* 24 ans. Néphrite légère.
Ca : 96 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 73,8 mgr. ‰.

9° *Femme :* 26 ans. Bonne santé.
Ca : 100 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 46,8 mgr. ‰.

10° *Homme :* 27 ans. Pas de maladie.
Ca : 106 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 50,4 mgr. ‰.

11° *Homme :* 73 ans. Hypertendu. T. maxima : 21°; minima : 13°.
Ca : 109 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 45 mgr. ‰.

12° *Femme :* 60 ans. Ménopausique. Tendance congestive.
Ca : 88 mgr. ‰. — $(COOH)^2$: 59,4 mgr. ‰.

Admettant comme taux normal de calcémie environ 100 mgr., et pour l'oxalémie un chiffre voisin de 50 mgr., nous constatons d'après les résultats ci-dessus

que l'hypocalcémie s'accompagne généralement d'hyperoxalémie. Remarquons cependant que les cas 2 et 7 présentent une calcémie normale pour une hyperoxalémie notable.

Nous pouvons donc conclure d'après les résultats acquis d'une part avec les sérums humains, d'autre part avec les sérums animaux, que les taux respectifs d'oxalémie et de calcémie varient généralement en sens inverse.

TOXICITÉ DE L'ACIDE OXALIQUE

La présence de l'acide oxalique dans le sang des animaux étant constante, il nous a paru intéressant de dire quelques mots sur la toxicité de cet acide. Nous avons d'ailleurs personnellement déterminé la dose toxique pour le cobaye et étudié l'action du gluconate de calcium et du thorium X dans le cas de l'intoxication oxalique du même animal.

On connaît de nombreuses intoxications par l'acide oxalique ou par le sel d'oseille. On a même enregistré un assez grand nombre de cas mortels. La dose léthale minima pour l'homme serait de cinq grammes d'acide oxalique; cependant, on cite des guérisons obtenues après l'ingestion de 30 et même 45 grammes de cet acide.

Schirm et Wester [17] arrivent à tuer un cobaye de poids moyen en quatre heures avec 250 mgr. de sel d'oscille ou avec 300 mgr. d'acide oxalique; ils signalent le cas d'un petit chien tué en quelques jours par 1 gramme de cet acide. Comment se défend l'organisme contre ce toxique ? Sarvonat et Roubier [18] faisant l'autopsie d'un

chien intoxiqué par l'acide oxalique, retrouvent une faible proportion de ce corps dans le sang; il reste surtout fixé dans les organes; le rein en contient proportionnellement deux fois plus que le foie et les poumons; le cerveau et les nerfs sont les organes relativement les plus riches, l'acide oxalique se fixant d'une façon élective sur le système nerveux. Par ailleurs, Sarvonat [19] démontre aussi que le foie est incapable de détruire l'acide oxalique tant *in vivo qu'in vitro.*

Pour Lœper et Béchamp, l'élimination se fait par l'urine et par l'intestin, mais aussi par la muqueuse stomacale.

Les expériences de Cyon (1866) effectuées en vue de contrôler l'opinion d'Onsun (1863) qui attribuait à l'acide oxalique la propriété de précipiter les sels de calcium du sang à l'état d'oxalate insoluble, montrèrent que l'injection de chlorure de calcium à des animaux en cours d'intoxication expérimentale, loin de provoquer des accidents plus graves favorisait au contraire l'élimination de l'acide oxalique et permettait à ces animaux de résister à des doses sûrement mortelles sans cette intervention.

Quant à nos recherches, elles ont d'abord porté ainsi que nous l'avons indiqué, sur la détermination de la dose toxique d'acide oxalique pour le cobaye.

1° *Cobaye :* Mâle. Poids 320 grammes. Injection hypodermique de 5 mgr. d'acide oxalique hydraté. L'animal survit sans présenter aucun symptôme d'intoxication.

2° *Mâle.* Poids 520 grammes; une injection hypodermique de 10 mgr. d'acide oxalique est très bien supportée.

3° *Femelle.* Poids 350 grammes; 15 mgr. en injection sous-cutanée ne produisent aucun effet.

4° *Mâle.* Poids 380 grammes; même constatation avec 25 mgr., acide oxalique sous-cutané.

5° *Femelle.* Poids 340 grammes. Une première injection de 100 mgr. d'acide oxalique hydraté est bien supportée. Une deuxième injection, une demie-heure après, de 250 mgr. amène la mort en trois minutes dans de grandes convulsions.

6° *Mâle.* Poids 520 grammes. Après une première injection de 50 mgr. l'animal n'accuse aucun symptôme. Au bout d'une heure, nous faisons une deuxième injection de 150 mgr. soit au total 200 mgr. D'abord abattu, ce cobaye est ensuite secoué par des tremblements nerveux, mais il survit.

7° *Mâle.* Poids 250 grammes. Une injection massive de 250 mgr. d'acide oxalique hydraté amène la mort de l'animal en douze minutes.

8° *Femelle.* Poids 390 grammes.

18 h. 04 : Injection sous-cutanée de 250 mgr. d'acide oxalique. L'animal respire difficilement, il est secoué par des tremblements nerveux.

18 h. 20 : Décubitus latéral. Paralysie des membres postérieurs. Bouche sanguinolente.

18 h. 23 : Tétanisation complète.

18 h. 25 : Mort.

9° *Mâle.* Poids 400 grammes. 150 mgr. d'acide oxalique sous-cutané. Mêmes symptômes que le précédent, mais atténués. Mort en 1 h. 53.

10° *Femelle.* °Poids 340 grammes. 150 mgr. d'acide oxalique la tuent en 1 h. 10.

Deux autres cobayes d'un poids de 350 grammes survivent à 125 mgr. d'acide oxalique. Il semble donc que la dose mortelle pour un cobaye d'un poids moyen de 350 grammes, est aux environs de 150 mgr., ce qui correspond à 440 mgr. d'acide oxalique hydraté par kilogramme d'animal.

Nous avons alors examiné quelle pourrait être l'action du gluconate de calcium et du thorium X dans l'intoxication oxalique chez le cobaye.

Nous avons injecté la dose toxique de 440 mgr. d'acide oxalique par kilogramme d'animal à deux cobayes dont l'un avait reçu une injection de gluconate de calcium, en solution à 5 % additionnée de 50 mgr. de nitrate d'urane comme catalyseur, et l'autre une injection de thorium X.

11° *Femelle.* 340 grammes.

15 heures. 5 cc. de gluconate de calcium en injection sous-cutanée.

15 h. 05. 150 mgr. d'acide oxalique hydraté.

15 h. 30. L'animal est agité.

16 heures. Légère paralysie des membres postérieurs.

17 heures. Aucun symptôme nouveau.

18 h. 25. Urine sanguinolente.

19 heures. Convulsions nerveuses.

19 h. 15. Décubitus latéral.

19 h. 20. Mort.

12° *Femelle.* 420 grammes.

15 h. 10. 200 microgrammes de Thorium X en injection sous-cutanée.

15 h. 15. 165 mgr. d'acide oxalique hydraté.

16 heures. Aucun symptôme.

16 h. 30. Urine trouble et abondante.

16 h. 45. Paralysie des membres postérieurs.

18 heures. Etat stationnaire.

19 heures. Convulsions nerveuses.

19 h. 30. Début de tétanisation.

20 heures. Mort.

Nous avons aussi cru bon d'examiner quelle serait l'action du gluconate de calcium et du thorium X après absorption par des cobayes, de doses d'acide oxalique rapidement mortelles.

Voici le protocole de ces essais :

14° *Mâle.* Poids 410 grammes.

18 h. 10. 5 cc. de solution de gluconate de Ca.

18 h. 30. 250 mgr. acide oxalique.

18 h. 33. Aucun symptôme.

18 h. 35. Tremblements légers : l'animal se plaint.

18 h. 45. Urine abondante et claire.

19 heures. Paralysie des membres postérieurs.

19 h. 5. Les tremblements s'accentuent. La respiration devient difficile. Contraction nerveuse.

19 h. 10. Urine sanguinolente. Tétanisation complète.

19 h. 11. Mort.

15° *Mâle.* Poids 360 grammes.

18 h. 45. Injection de 250 mgr. acide oxalique.

18 h. 48. 5 cc. de solution de gluconate de Ca.

18 h. 50. L'animal se plaint et saute nerveusement. Léger tremblement.

19 heures. Etat stationnaire.

19 h. 05. Le tremblement augmente.

19 h. 10. Paralysie des membres postérieurs.

19 h. 11. Décubitus latéral.

19 h. 15. Contraction nerveuse. Urine trouble et abondante.

19 h. 18. Mort.

16° *Mâle.* Poids 370 grammes.

15 heures. Injection de 60 microgrammes de Thorium X.

15 h. 20. Injection de 250 mgr. acide oxalique. Après avoir présenté les mêmes symptômes que les deux précédents, ce cobaye meurt à 19 h. 50.

17° *Femelle.* Poids 480 grammes.

15 h. 40. Injection de 100 microgrammes de Thorium X et de 2 cc. 5 de solution de gluconate Ca.

15 h. 43. 250 mgr. acide oxalique.

16 h. 30. Aucun symptôme, l'animal tient bon.

19 h. 15. Mort.

18° *Femelle.* Poids 330 grammes.

18 heures. 5 cc. de solution de gluconate Ca.

18 h 19. 300 mgr. d'acide oxalique.

dans l'empoisonnement par l'acétate oxalique, il résulte

Après une très longue période d'excitation, l'animal a survécu.

De ces expériences, concernant l'emploi du Thorium X et du gluconate de calcium comme antidotes éventuels dans l'empoisonnement par l'acide oxalique, il résulte que les injections séparées ou combinées de ces substances augmentent la résistance de l'organisme, mais ne peuvent empêcher la mort du sujet.

CONCLUSIONS

I. — Le taux moyen d'oxalémie chez l'homme normal doit être voisin de 35 mgr. d'acide oxalique anhydre par litre de sang ou de sérum.

II. — Une alimentation riche en acide oxalique n'est pas susceptible de faire augmenter dans de notables proportions le taux de l'oxalémie chez des sujets normaux.

III. — Le taux moyen de l'oxalémie des différents animaux examinés est nettement supérieur à celui de l'homme. Il est de 62 mgr. ‰ d'acide oxalique anhydre chez les bœufs; de 77 mgr. pour les moutons, 91 pour les porcs, 53 pour les chiens, 68 pour les lapins et 71 pour les poulets.

IV. — 15 à 18 % des sangs cancéreux examinés se montrent hyperoxalémiques. Chez ces hyperoxalémiques, la glycémie et la cholestérinémie sont presque toujours élevées; cependant il n'existe pas de rapport constant entre les taux de ces différents éléments. Les cancéreux hyperoxalémiques sont rarement des urémiques.

V. — D'après les résultats acquis, d'une part avec les sérums humains, d'autre part avec les sérums animaux, il apparaît que les taux respectifs d'oxalémie et de calcémie varient généralement en sens inverse.

VI. — Les injections de gluconate de Ca et de Thorium X augmentent la résistance de l'organisme au cours de l'empoisonnement par l'acide oxalique, mais n'empêchent pas la mort.

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera une bibliographie récente de tout ce qui a trait à l'oxalémie dans la *Revue Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 107.

1. Sarvonat. — *Thèse doctorat ès sciences, Lyon*, 1913. Recherches sur l'acide oxalique dans l'organisme animal.
2. Khouri. — Urémie et Oxalémie. *Bull. Acad. Méd.*, t. XCV, janv. 1926, p. 21.
3. Guillaumin. — Faits expérimentaux sur la caractérisation et la mesure de l'oxalémie et de l'oxalorachie. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1927, p. 247.
4. Douris et Beck. — Recherche de l'acide oxalique dans les tissus et dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. II, p. 578.
5. Tonnet. — Dosage de l'acide oxalique dans le sang. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 15.
6. Maugeri. — Sull' Origine e sulle variazioni dell' ossalemia fisiologica. *La riforma medica*, n° 29, 1932.
7. Rodillon. — L'oxalorachie. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 43.
8. Loeper. — Les origines de l'oxalémie chez l'homme. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 1.
9. Albahary. — Origine de l'acide oxalique dans l'organisme *Thèse Médecine, Paris*, 1902-03.
10. Leclerc. — Végétaux oxaligènes et végétaux oxalifuges. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 79.

11. Sarvonat et Roubier. — Action décalcifiante de l'intoxication oxalique. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. II, p. 104.
12. Khouri. — Quelques faits relatifs à l'oxalémie. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 21.
13. B. Fey et P. Fouquiau. — La lithiase oxalique au point de vue chirurgical. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1 p. 51.
14. Desgeorges. — Oxalémie et colibacillose. *Nutrition*, 1933, t. III, n° 1, p. 95.
15. Laroche et Grigaut. — Les modifications de la cholestérinémie chez les oxalémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 98, p. 1104.
16. F. Marcolongo et U. Barone. — Etudes sur la Pathologie de l'acide oxalique; l'oxalémie à l'état normal et au cours des divers états pathologiques. *La Clinica medica italiana*, t. LXV, mai 1934.
17. Schirm et Wiester. — Toxicité de l'acide oxalique et de ses sels. *Wester d. d. Uph. Ges.*, p. 129, 1918.
18. Sarvonat et Roubier. — Teneur des divers organes en acide oxalique après l'intoxication par ce corps. *Bull. Sc. Pharmac.*, juin 1911.
19. Sarvonat. — Le foie est incapable, *in vitro*, de détruire l'acide oxalique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. I, p. 54.
20. Sarvonat. — Le foie est incapable, *in vivo*, de détruire l'acide oxalique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. I, p. 288.
21. Colombies. — L'acide oxalique chez les cancéreux, sous presse.
22. Duffilhot. — Contribution à l'étude expérimentale de la séro-calcémie du lapin. *Thèse Pharmacie, Toulouse*, 1935.

QUESTIONS POSÉES PAR LA FACULTÉ

I. — Les quinquinas de culture.

II. — Toxicologie des composés oxygénés de l'azote.

III. — Tension superficielle.

Vu :

Le Président de thèse,

Dr R. MOOG

Vu :

Le Doyen

E. BARDIER

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 26 Juin 1935

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

Joseph GHEUSI

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 9

INTRODUCTION 11

PREMIÈRE PARTIE : *Differentes Méthodes de dosages de l'acide oxalique dans le sang* 13

Méthode de Tonnet 17

Méthode de Maugeri 21

DEUXIÈME PARTIE : *Taux normal d'oxalémie chez l'homme* 28

Variations de l'oxalémie sous l'influence du régime alimentaire 31

L'oxalémie chez les animaux 36

L'oxalémie dans quelques cas pathologiques. en particulier chez les cancéreux 41

Acide oxalique et calcium 49

Toxicité de l'acide oxalique 54

CONCLUSIONS 61

BIBLIOGRAPHIE 63

Imprimerie P. JULIA, 2, Rue Temponières — Toulouse